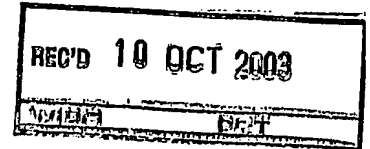


10/525016
PCT/JP03/10496

20.08.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月25日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-201836
[ST. 10/C]: [JP2003-201836]

出 願 人
Applicant(s): 国立循環器病センター総長
株式会社ブリヂストン

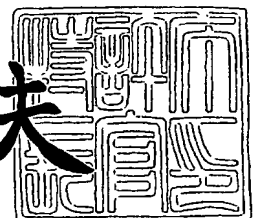
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-11284

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘3-11-15-310

 【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町27-8

 【氏名】 西 正吾

【特許出願人】

 【識別番号】 591108880

 【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

 【識別番号】 000005278

 【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

 【識別番号】 100086911

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 重野 剛

【先の出願に基づく優先権主張】

 【出願番号】 特願2002-243871

 【出願日】 平成14年 8月23日

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004787

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9002153

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステント

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体を被覆する柔軟なポリマー層とを有するステントにおいて、

該ポリマー層はステント本体の全外表面と密着してこれを覆っていることを特徴とするステント。

【請求項 2】 前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とする請求項 1 のステント。

【請求項 3】 前記メッシュ状金属部材はコバルト・クロム・ニッケル・鉄合金よりなることを特徴とする請求項 2 のステント。

【請求項 4】 前記メッシュ状金属部材はニッケル・チタン合金よりなることを特徴とする請求項 2 のステント。

【請求項 5】 前記ポリマー層に複数の微細孔が形成されていることを特徴とする請求項 1～4 のいずれか 1 のステント。

【請求項 6】 該微細孔が略均一な間隔をおいて配置されている請求項 5 のステント。

【請求項 7】 前記微細孔は、 $51 \sim 10000 \mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ $5 \sim 500 \mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とする請求項 5 又は 6 のステント。

【請求項 8】 前記ポリマー層はセグメント化ポリウレタンよりなることを特徴とする請求項 1～7 のいずれか 1 のステント。

【請求項 9】 前記ポリマー層はポリオレフィン系ポリマーよりなることを特徴とする請求項 1～7 のいずれか 1 のステント。

【請求項 10】 前記ポリマー層はシリコーン系ポリマーフィルムよりなることを特徴とする請求項 1～7 のいずれか 1 のステント。

【請求項 11】 前記ポリマー層による被覆厚さが $10 \sim 100 \mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項 1～10 のいずれか 1 のステント。

【請求項 12】 前記ポリマー層が更に生体内分解性ポリマーによって被覆されていることを特徴とする請求項 1～11 のいずれか 1 のステント。

【請求項 13】 前記生体内分解性ポリマーが薬物を含有することを特徴とする請求項 12 のステント。

【請求項 14】 前記薬物が、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェプロールアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ 3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoA リダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子 (VEGF)、ラバマイシン、及び FK506 よりなる群から選ばれたものであることを特徴とする請求項 12 に記載するステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は近年血管内療法や外科手術、特に狭窄冠動脈、狭窄頸動脈、胆管、食道の拡張、動脈瘤の閉塞に用いられるステント（管腔内移植片）に関する。詳細には、複数の拡張可能な管状のステント本体をそれらの長手方向に間隔をあけて配列し、ポリマーフィルムによってカバーすると共に一体化したステントに関する。

【0002】

【従来の技術】

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術 (PTCA)、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞や PTCA 施行部位の再度の狭窄（いわゆる再狭窄）が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデー

タによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0003】

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントは胆管、食道、気管、前立腺、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に、ステントの利用分野は益々広がり、従って、将来的にステントは狭窄部位拡張術、動脈瘤閉塞術、ガン療法などの多くの手術で用いられ、特に脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

【0004】

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に晒されるとアルブミンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内皮の肥厚を促しこれも再狭窄のひとつの原因になっているという指摘もある。そこで、特開平11-299901号公報には、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を有した柔軟なポリマーフィルムで被覆することが記載されている。

【0005】

図2は、このようなステントに用いられるメッシュ上の金属製ステント本体10を示す斜視図であり、図3はこの図2のステント本体10を拡張させた状態10'を示す斜視図である。また、図4は、このようなステント本体10の外周面を微細孔を有する柔軟なポリマーフィルム19で被覆したステント20を示す斜視図であり、図5は、このステント20が拡張した状態を示す斜視図である。

【0006】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平11-299901号公報のステントでは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させることができる。

【0007】

なお、特開平11-299901号公報においては、ステント本体の外周面を覆うポリマーフィルムは、次のようにして形成されている。即ち、まず、カバーストリップ用マンドリルをポリマー溶液に含浸した後、乾燥及び穿孔し、その後、マンドリルを抜き去ることにより薄膜のカバーストリップ（袋状のカバーフィルム）を作成する。この袋状のカバーフィルム内に気体を送給して、カバーフィルムを十分に開いた状態で袋状のカバーフィルム内にステント本体を挿入し、その後、気体の送風を停止してカバーフィルムを収縮させることにより、ステント本体の外周面にポリマーフィルムの外皮膜を形成する。

【0008】

【特許文献1】

特開平11-299901号公報

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

特開平11-299901号公報のステントであれば、金属製のステント本体の外周面を微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムで被覆することにより、その外周面において、細胞の内皮化を促進して血栓発生性を低下させることができるが、特開平11-299901号公報のステントは、ステント本体の内周面はポリマーフィルムで被覆されておらず、金属製ステント本体が露出したままであるため、ステントの内周面において、血栓発生、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、鏽発生の問題がある。特に、ステントの内周面は、メッシュ状のステント本体を構成するステントストラットが凸条として突出しているため、血液の流

れが乱れて血栓が発生しやすい。発生した血栓は、剥離して下流へ飛ぶ（血流に乗って末梢側へと流れていく）ことによって下流側の細い血管を梗塞したり、血栓中の血小板から放出される血小板由来増殖因子などが血管細胞を刺激して内膜の肥厚を惹起するため、この部分での血栓の発生の問題は大きい。

【0010】

しかも、ステント本体を袋状のカバーフィルム内に挿入し、単に袋状のカバーフィルムを収縮させてステント本体の外周面にポリマーフィルムの外皮膜を形成するのみでは、次のような不具合がある。即ち、図2、3に示す如く、特開平11-299901号公報で用いられるステント本体10は、斜交格子状のメッシュ状であるが、このようなメッシュ状のステント本体10に前述の方法でポリマーフィルムの外皮膜を形成した場合、この外皮膜は、図6に示す如く、メッシュ状ステント本体外周面において、メッシュ状ステント本体を構成するステントストラット11の各々に対して接点部分において固着されたものとなり、ポリマーフィルム19とステント本体との一体性は低い。

【0011】

このため、ステント本体の拡張時には、このステントストラット11とポリマーフィルム19との接点部分が滑り移動することになる。即ち、ステントの拡張時にステント本体の外周面を被覆するポリマーフィルム19の位置がずれる。

【0012】

特開平11-299901号公報では、ポリマーフィルム19に略均一な間隔において微細孔が配置されている。当該微細孔は、ステント内壁に内皮細胞を生着させて血栓の発生や、内膜の肥厚を抑制する目的で穿孔されるため、ステント骨格の直上位置を避けて穿孔されると考えられるが、このようにステントの拡張時にステント本体に対するポリマーフィルムの位置がずれると、ステントストラットによって微細孔が閉塞される可能性があり、もし閉塞される場合にはこの微細孔の配置設計が全く意味のないものとなる。

【0013】

特開平11-299901号公報には、また、このポリマーフィルムに生分解性ポリマーや薬物をコーティングすることが記載されているが、ステント本体の

内周面にこのような機能剤をコーティングした場合、ポリマーフィルムの内周面のうち、メッシュ状ステント本体のストラットが存在する部分には、機能剤のコーティング層は形成されないにもかかわらず、ステントの拡張時にはステント本体に対してポリマーフィルムの位置がずれることにより、機能剤がコーティングされていない面が露出するようになり、このコーティングも意味のないものとなる。

【0014】

特開平11-299901号公報の第[0040]段落にはカバーストリップでステント本体を被覆する際、加熱した気体を送ることによって、熱融着によってステント本体10の外周部への密着を確実にしてもよい旨の記載があるが、この操作によって、ポリマーフィルム19とメッシュ状ステント本体を構成するステントストラット11との接点の密着力は高められるが、ポリマーフィルム19でこのステントストラット11を面状に被覆することはできない。一般にステント本体は、金属管のレーザー加工によって作成されるため、切削されたステントストラット部分の鋭いエッジをケミカルポリッシング、ソニック処理によって丸めるためステント本体自体の表面は鏡面仕上げとなっていることが多い。平滑な表面の金属材料への樹脂材料の接着が困難であるのと同様に、ステント本体とポリマーフィルムとの接着は簡単ではない。ポリマーフィルム19でこのステントストラット11を面状に被覆して、ポリマーフィルム19による密着性をより一層高めるためには、カバーストリップを一瞬でも溶融させてステント本体に対して押圧する必要がある、このためには、相当の高温の気体を送給する必要がある一方で、カバーストリップは薄膜で微細孔を有するものであり、ポリマーフィルムを溶融させるような高温の気体を送給することにより、ポリマーフィルムは形状を維持し得なくなり、破裂、破損、ピンホール、亀裂等の欠陥の発生に到る。

【0015】

本発明はこのような特開平11-299901号公報のステントの欠点を解消し、ステント本体をポリマー層で密着性良く被覆することにより、血栓の発生をより一層確実に防止すると共に、ステント本体と被覆層とのずれの問題も解消したステントを提供することを目的とする。

【0016】

【課題を解決するための手段】

本発明のステントは、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体を被覆する柔軟なポリマー層とを有するステントにおいて、該ポリマー層はステント本体の全外表面と密着してこれを覆っていることを特徴とするものである。

【0017】

かかる本発明のステントは、ステント本体の外周面だけでなくその全外表面を柔軟なポリマー層が密着して被覆しているため、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、錆の発生の問題は全くなく、しかもステントの内周面はポリマー層で覆われた平滑面でステント基材の凸条突出がないため、血流も乱すことなく血栓の発生を十分に抑制することができる。また、ステント拡張時のステント本体とポリマー層との位置ずれの問題もなく、拡張の前後でステント本体とポリマー層との位置関係は維持される。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。

【0019】

本発明のステントを構成するステント本体は、長さが2～40mm程度であり、直径が長さの1/10～1/2程度の管状であることが好ましい。また、ステント本体の厚さ（管状部の肉厚）は好ましくは11～2000 μ mであり、より好ましくは51～500 μ mであり、とりわけ好ましくは101～300 μ mである。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図2の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

【0020】

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金、コバルト・クロム・ニッケル・鉄合金等が例示される。この金属製のステント本体は、形状記憶させるために好ましくは熱処

理が施される。この熱処理により、ステント本体に自己拡張性を付与することができる。

【0021】

柔軟性ポリマー層として用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いることができる。それらの中でもセグメント化ポリウレタン、ポリオレフィン系ポリマー、シリコーン系ポリマーが好ましく、特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

【0022】

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレタン結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

【0023】

このセグメント化ポリウレタンポリマー等のポリマー層の被覆厚さ（後述の図1のd）は $1\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ 、特に $5\mu\text{m}\sim 50\mu\text{m}$ の厚さを有することが好ましい。

【0024】

このポリマー層には好ましくは複数の微細孔が設けられる。この微細孔は、ランダムに配置されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法でほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ま

しくは、直径が $5 \sim 500 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。また微細孔の配置間隔としては、 $51 \sim 10000 \mu\text{m}$ 、好ましくは $101 \sim 8000 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $201 \sim 5000 \mu\text{m}$ の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば $10 \sim 50$ 本の直線からなる。

【0025】

ただし、最も好ましい微細孔の直径と配置間隔には互いに従属関係があり、当該関係はポリマー層上の孔密度として考えると分かり易い。つまり、例えば図7に示される3つのパターンのように略円形の孔を略一定間隔で配置した場合、当然、単位面積あたりの密度は微細孔の直径及び配置間隔に依存する。

【0026】

そして、この孔密度と血管内へステント留置した際に形成される血管内膜の肥厚厚みとの関係が図8である。

【0027】

図8より、好ましい微細孔の直径と配置間隔には、孔密度において関係があることが分かる。ただし、いかに密度が好ましくとも、孔の直径が小さ過ぎると内皮細胞のステント内側への増殖が不十分になり、逆に孔の直径が大き過ぎるとポリマー層の強度が低下すると共に内膜組織の侵入が進みすぎ好ましくないことは言うまでもない。

【0028】

ポリマー層は、生体内分解性ポリマー（生体吸収性ポリマー）によってコーティングされてもよい。このような生体内分解性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリジオキサノン、キチンなどが例示される。

【0029】

また、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖

阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、平滑筋細胞の増殖を抑制して狭窄を予防したり、ガン化した細胞の増殖を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

【0030】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェブローアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

【0031】

また、ステントの外周面側のポリマー層は、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性物質によってコーティングされてもよい。そのような潤滑性物質としてはグリセリンのような低分子量親水性物質、ヒアルロン酸やゼラチンのような生体親和性物質、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリジメチルアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどの合成親水性ポリマーなどが挙げられる。

【0032】

ステント本体の全外表面がポリマー層で密着して被覆されている本発明のステントは、例えば次の(1)又は(2)の方法により製造することができるが、本発明のステント本体の製造方法は、何ら以下の(1)、(2)の方法に制限されない。

【0033】

(1) 円筒形の内孔を有する成形型をその軸心回りに回転させると共に、ポリ

マー溶液をこの成形型内に供給して外側ポリマー層を成形し、次いで、この成形型内にステント本体を供給した後、この成形型をその軸心回りに回転させると共に成形型内にポリマー溶液を供給して内側ポリマー層を成形し、その後、成形型から脱型する方法。

【0034】

この方法においては、まず、内周面が円筒形となっている好ましくは円筒形状の成形型を用い、この成形型をその軸心回りに回転させると共にその中に外側ポリマー層用のポリマー溶液を供給して外側ポリマー層を遠心成形する。

【0035】

このポリマー溶液は、ポリマーの溶液であってもよく、モノマー等の重合性溶液であってもよい。このポリマー溶液としては、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の有機溶剤からなるセグメント化ポリウレタンポリマー溶液を用いることができる。モノマー等の重合性溶液としては、例えば、脱アセトン型、脱アルコール型、脱オキシム型の縮合硬化系シリコンゴムなどを用いることができる。

【0036】

ポリマー溶液の供給と成形型の回転とは、いずれを先としてもよいが、回転している成形型中にポリマー溶液を供給する方が好ましい。また、ポリマー溶液の注入位置を成形型の軸心方向に沿って移動させ、成形型内の広い範囲に均一にポリマー溶液を供給することが好ましい。

【0037】

外層用ポリマー溶液の膜が成形型の内周面に形成された後、ステント本体を成形型の内部に供給し、次いで、内側ポリマー層を成形するためのポリマー溶液を成形型内に供給し、遠心成形する。その後、乾燥、紫外線照射、加熱処理などの硬化処理した後、ステント素体を成形型から脱型し、このステント素体に対し穿孔処理を施す。

【0038】

なお、外層用ポリマー溶液の膜を成形型内周面に沿って形成した後、乾燥、紫外線照射等の硬化処理を施した後にステント本体を成形型内に供給するのが好ま

しい。ステント本体を成型型内に供給するに際しては、ステント本体をそのまま成型型内に供給してもよく、樹脂材料液に浸漬してプレウェッチングさせてから成型型内に供給してもよい。

【0039】

前記生体内分解性ポリマーの被覆層を外側ポリマー層に形成するときには、この生体内分解性ポリマー溶液を成型型内に供給して第1層を形成した後、上記セグメント化ポリウレタンポリマーなどのポリマー溶液を成型型内に供給して第2層を遠心成形してもよい。同様に、内側ポリマー層に生体内分解性ポリマーの被覆層を形成するときには、上記セグメント化ポリウレタンポリマー等のポリマー溶液によって第1層を遠心成形した後、生体内分解性ポリマー用ポリマー溶液を成型型内に供給して第2層を形成してもよい。

【0040】

生体内分解性ポリマーの被覆層を形成するときには、セグメント化ポリウレタンポリマーなどのポリマー層形成用ポリマー溶液を用いて上述の如くステント素体を作成し、脱型後にステント素体を生体内分解性ポリマー用ポリマー溶液中に浸漬して被覆層を形成してもよい。この場合、生体内分解性ポリマー溶液に浸漬して引き上げた後に紫外線などによって重合を促進し、コーティング層を形成することもできる。

【0041】

また、上記生体内分解性ポリマー溶液中に治療薬を配合すると、治療薬を含有したコーティングが形成される。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時間や期間を設定できる。

【0042】

上述の如く、成型型から脱型されたステント素体に対しレーザー等により微細孔を穿孔する。生体内分解性ポリマーあるいは潤滑性ポリマーのコーティング層の形成とレーザー加工による微細孔の穿孔は、いずれを先に行うことも可能であるが、ここではレーザー加工による微細孔の穿孔を後に行う方法を記載した。

【0043】

(2) マンドリルをポリマー溶液中に浸漬した後、鉛直上方に引き上げて内側ポリマー層を形成し、次に、この内側ポリマー層を有したマンドリルに外嵌めするようにしてステント本体を装着し、このステント本体を装着したマンドリルをポリマー溶液中に浸漬した後、引き上げて外側ポリマー層を形成し、その後マンドリルを引き抜く。

【0044】

即ち、マンドリルを気泡が巻き込まれないようにポリマー溶液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げ、必要に応じ、乾燥や紫外線照射等の硬化処理施して内側ポリマー層を形成する。このポリマー溶液がポリマーの溶液であるときには、硬化処理として乾燥が好適であり、ポリマー溶液がモノマーの重合性溶液であるときには、硬化処理として紫外線照射や加熱硬化が好適である。

【0045】

次に、この内側ポリマー層を有したマンドリルに外嵌めするようにしてステント本体を装着し、このステント本体を装着したマンドリルをポリマー溶液中にゆっくりと浸漬した後、鉛直上方に引き上げて外側ポリマー層を形成する。外側ポリマー層を硬化処理した後、マンドリルを引き抜くことにより、ステント素体が製造される。なお、製造されたステント素体にあつては、内側ポリマー層及び外側ポリマー層は、通常はステント本体の両端よりも長くはみ出しているので、余分なはみ出しポリマー層を切除する。

【0046】

また、生体内分解性ポリマー層を形成する場合には、内側ポリマー層の形成に先立ち、又は外側ポリマー層の形成後に、マンドリルを生体内分解性ポリマー溶液に浸漬して上記と同様にコーティング処理を行えば良い。この生体内分解性ポリマー溶液中に治療薬を配合しておけば、治療薬を含有したコーティングを形成することができ、この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。また、潤滑性ポリマー層についても、同様に形成可能である。

【0047】

ポリマー層の微細孔は、前述のマンドリルの引き抜き前又は引き抜き後に、内

側ポリマー層及び外側ポリマー層を貫通するように、レーザー加工等により設けることができる。

【0048】

成形されたステント素体からマンドリルを引き抜く場合、ステント表面に形成されているポリマーフィルムがかすかに膨潤する、好ましくは10%以下の体積膨張率で膨潤する有機溶媒へ浸漬することでマンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。ポリマーフィルムの材質によって異なるが、たとえばセグメント化ポリウレタン樹脂をポリマーフィルムに使用した場合にはマンドリルを低級アルコール、好ましくはメタノール又はエタノール、特に好ましくはメタノール中に好ましくは1～30時間、特に好ましくは5～20時間浸漬しておくのが好ましい。これにより、マンドリルを容易に引き抜くことが可能となる。この理由は、必ずしも明らかではないが、ポリマーフィルムがかすかに膨潤してマンドリルとの密着が弱くなることと、金属及びポリマー層の双方に親和性を有し、且つ表面張力の低い液体である低級アルコールが金属製のマンドリルと内側ポリマー層との界面に浸入し、マンドリル表面とポリマー層との付着力を軽減すると同時に摺動性を向上させるためであると推察される。

【0049】

このようにして製造される本発明のステントは、例えば、図1にその断面を示す如く、メッシュ状のステント本体を構成するステントストラット11の全外表面をポリマー層12が密着して被覆しており、ステントの内周面Aはポリマー層12による平滑面とされている。このようなステントであれば、金属製ステント本体の露出面が全くないため、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、錆の発生問題は解消される。また、血栓の発生も防止され、特に内周面が凹凸のない平滑面であることから、凹凸部への血栓の発生は解消される。しかも、ステントの拡張の前後でポリマー層とステント本体との位置ずれの問題もない。

【0050】

なお、前述のポリマー層の被覆厚さとは、図1にdで示すステントストラット11を直接被覆しているポリマー層12の厚さ部分を示す。

【0051】

【実施例】**実施例 1**

ステント本体として、図 2 に示す直径 4 mm、長さ 20 mm、厚さ 0.2 mm のメッシュ状のステント本体 10 を採用した。

【0052】

図 3 は、拡張した後の金属製ステント本体 10' の側面図である。この金属製ステント本体 10' は、直径 8 mm、長さ 20 mm、厚さ 0.2 mm である。

【0053】

この金属ステント本体 10 の全外表面にセグメント化ポリウレタンポリマー層を被覆させてなるステントを製造した。具体的には、SUS316 製マンドリルをポリウレタン溶液へ浸漬してポリウレタン層をマンドリルの円筒形内面にコーティングし、この上に少し拡張した金属ステント本体を強く重ね、さらにポリウレタン溶液へ浸漬させて被膜化させることで両面コートし、さらにレーザー加工した後、両端のフィルムを切り離し、エタノールへ浸漬してステント素体をマンドリルから抜き出した。

【0054】

ポリウレタン溶液は、テトラヒドロフランとジオキサンの混合溶液に Capdiomat (商標) SPU:セグメント化ポリウレタン (Kontoron Cardiovascular Inc. 製) の 10 重量%溶液である。

【0055】

形成されたポリウレタンポリマー層にエキシマレーザーにより直径 100 μ m の穴を 200 μ m の間隔で略均一に穿けた。長軸方向に一行穴を穿けた後、ステント素体を円周方向に 15° ずつ回転させ全周上で 24 列の穴を穿けた。

【0056】

このようにして得られたステントは、X線顕微鏡システム (Skyscan 社製、Model 1072) で撮影した X 線透過像が図 9 であり、被覆厚さ d は 25 μ m であった。なお、図 9 は、図 4 に示すステントの IX 部を拡大したものに相当する。

【0057】

図1に示す如く、このステントは、ステント本体の格子状ストラット11の全外表面を、ポリウレタンポリマー層12が密着性良く被覆したものであり、ステント本体の拡張によってステント骨格が動いてもポリウレタンポリマー層はこれに追従し、ポリマー層とステントの位置関係が保存されることが分かる。また、血流を妨げるステントストラットの凸条突出構造がポリマーフィルムでラミネーションされて平滑になっていることが分かる。

【0058】

比較例1

前述の特開平11-299901号公報に記載される方法で、ステント本体の外周面にのみ、ポリウレタンポリマーフィルムの被膜を設け、実施例1と同様に微細孔を形成した。得られたステントを実施例1と同様の手法で撮影したX線透過像が図10である。このステントは図6に示す如く、ステント本体の外周面をポリマーフィルムが点（線）接触で嵌装され、接点部分のみで固定されていることが分かる。ステントの拡張時にはこの接点は滑り移動することが示唆される。

【0059】

これらのステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果を表1及び図11(a), (b), 図12に示す。

【0060】

図11(a)は比較例1、図11(b)は実施例1を示す。ポリマー層の外側が旧内膜、内側が新生内膜である。図11から明らかな通り、実施例1((b)図)は比較例1((a)図)に比べて内膜肥厚が薄い。図12に示す通り、比較例1ではステントストラットが血流面に飛び出しているためストラット周囲で血栓形成が起き、血小板由来増殖因子等が放出され、内膜肥厚が起きやすくなる。これに対し、実施例1では血流面は平滑なポリマー層面であるため、血栓形成は抑制された。

【0061】

【表 1】

内膜肥厚と比較

	内膜肥厚の厚さ (μm)	新生内膜／旧内膜 面積比(%)
比較例1	304.6 ($n=7$)	302.9
実施例1	239.9 ($n=7$)	266.7

【0062】

比較例 2

スピロンベンゾフェノン系の光反応性ゼラチン 5 %、ヘパリン 2.5 % 及び銀粉末 0.1 % を含む混合水溶液を調製した。比較例 1 で作成したステントを水平に静置し、ステント内壁に 1 cm^2 あたりに混合水溶液を $20\text{ }\mu\text{L}$ 相当量を滴下して、PTFE 製丸棒にて均質に引き延ばした後に光照射を行って固定した。この操作を 2 回繰り返した。このようにして内壁がコーティングされたステントを空气中でバルーンカテーテルにて拡張した後に、X 線顕微鏡にて観察した。撮影された X 線透過像が図 13 である。

【0063】

以上より、拡張前にステントストラットが存在した部分は薬剤が塗布されておらず、拡張によってステントストラットとポリマーフィルムとの間で滑り現象が生じ、薬剤が塗布されていない部分が表面に露出したことがわかる。ここで、比較例 1 において穿孔された微細孔は、ステント本体の拡張時にステントストラットは矢印 X のように、ポリマー層上をすべるように移動し、微細孔の位置は X 線不透過性のステントストラットの裏側へ移動した結果、図 13 の X 線透過像には観察されなかった。つまり、微細孔は閉塞されたことになる。従って、厳密に設計された孔の直径と配置間隔がステント本体の拡張によって変化することは、図 8 に示されるように、孔密度も変化し、内膜肥厚の問題を惹起する可能性があることが示唆された。

【0064】

【発明の効果】

本発明のステントであれば、ステント本体の全外表面にポリマー層が密着してこれを被覆しているため、ステントに優れた生体適合性を与えることができ、金属によるアレルギーや血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。しかも、ステント拡張時のステント本体とポリマー層との位置ずれの問題もない。

【図面の簡単な説明】**【図 1】**

本発明のステントのポリマー層による被覆状態を示す模式的断面図である。

【図 2】

ステント本体の斜視図である。

【図 3】

拡張させたステント本体の斜視図である。

【図 4】

ステントの斜視図である。

【図 5】

拡張させたステントの斜視図である。

【図 6】

特開平 11-299901 号公報のステントのポリマーフィルムによる被覆状態を示す模式的な断面図である。

【図 7】

ポリマー層の微細孔のパターンと、微細孔の直径及び配置間隔と孔密度との関係を示す説明図である。

【図 8】

ポリマー層の孔密度と血管内へステント留置した際に形成される血管内膜の肥厚厚みとの関係を示すグラフである。

【図 9】

実施例 1 のステントの X 線透過像である。

【図 10】

比較例 1 のステントの X 線透過像である。

【図 1 1】

移植 1 ヶ月後のステントの顕微鏡写真である。

【図 1 2】

ステントが移植された生体組織の断面の顕微鏡写真である。

【図 1 3】

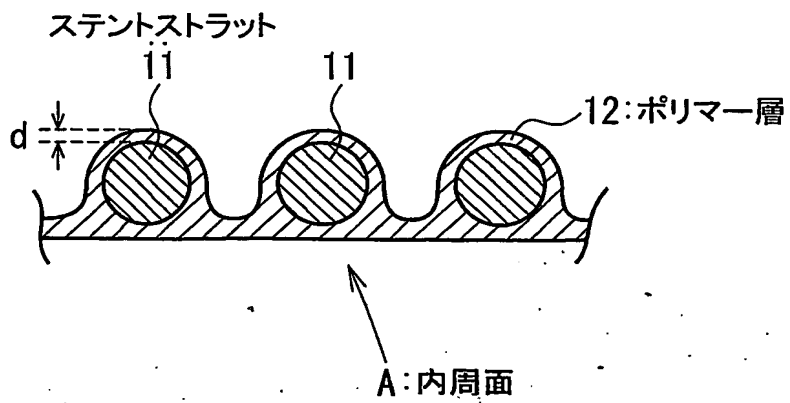
比較例 2 のステント内壁をコーティングした後に拡張させたものの X 線透過像である。

【符号の説明】

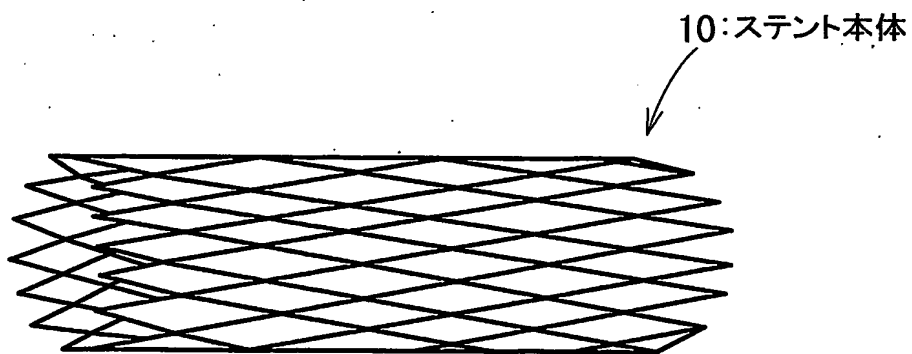
- 10 ステント本体
- 11 ステントストラット
- 12 ポリマー層
- 19 ポリマーフィルム
- 20 ステント

【書類名】 図面

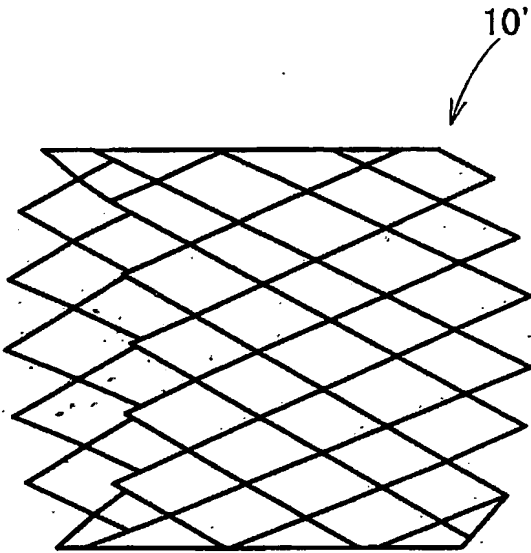
【図 1】



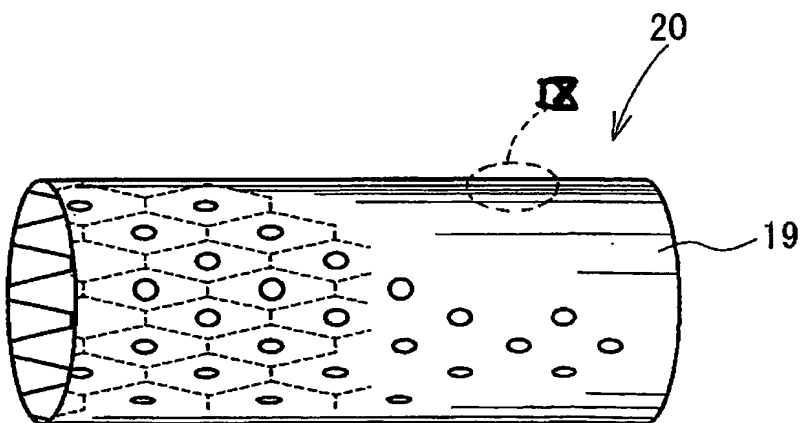
【図 2】



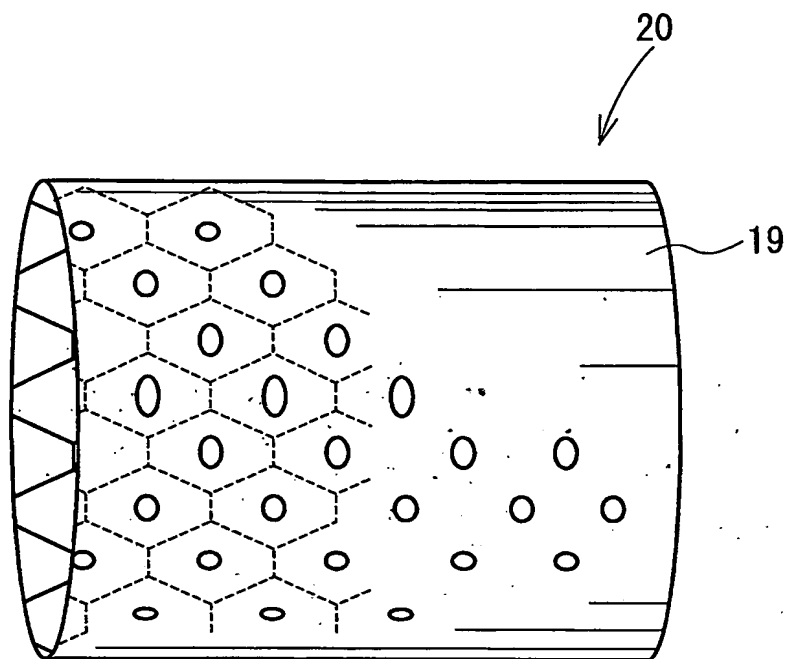
【図 3】



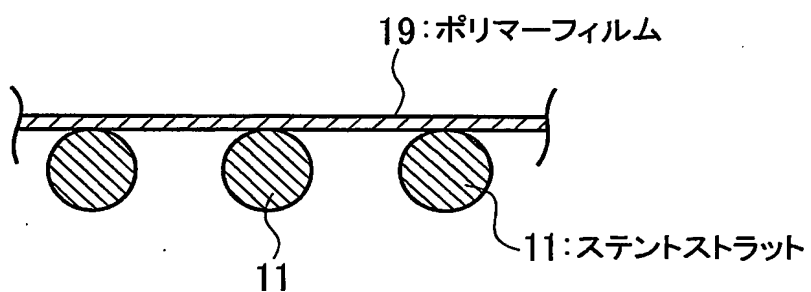
【図 4】



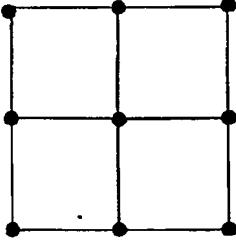
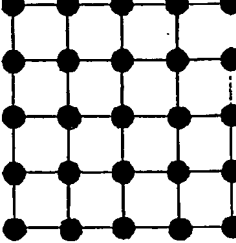
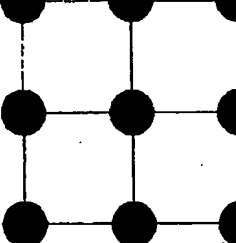
【図 5】



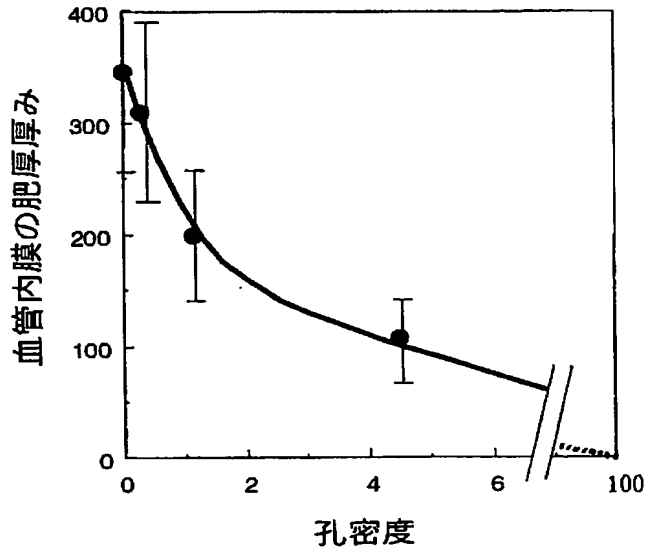
【図 6】



【図7】

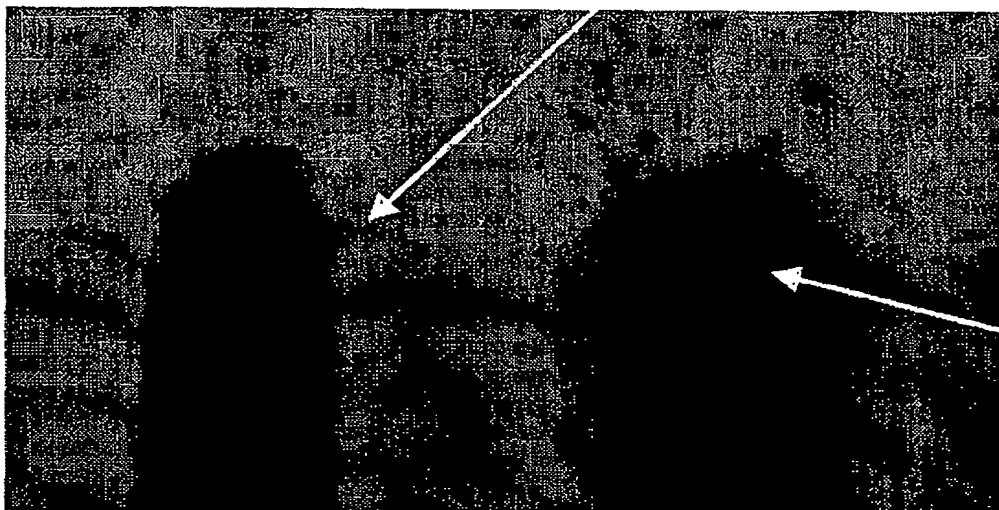
	パターンA	パターンB	パターンC
			
孔直径 (um)	30	50	100
配置間隔 (um)	250	125	250
孔密度 (%)	1.1	12.6	12.6

【図8】



【図 9】

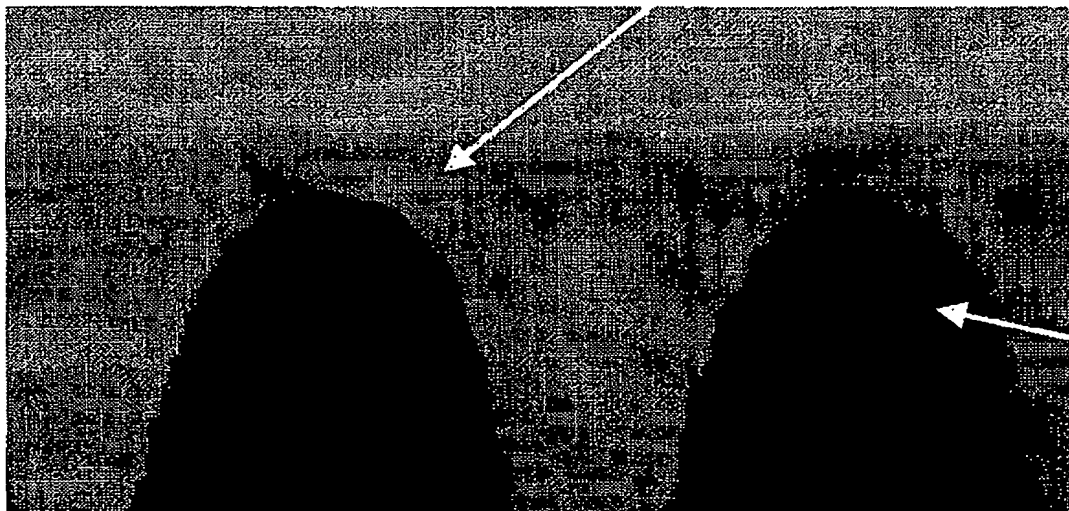
12: ポリマー層



11: ステントストラット

【図 10】

12: ポリマー層



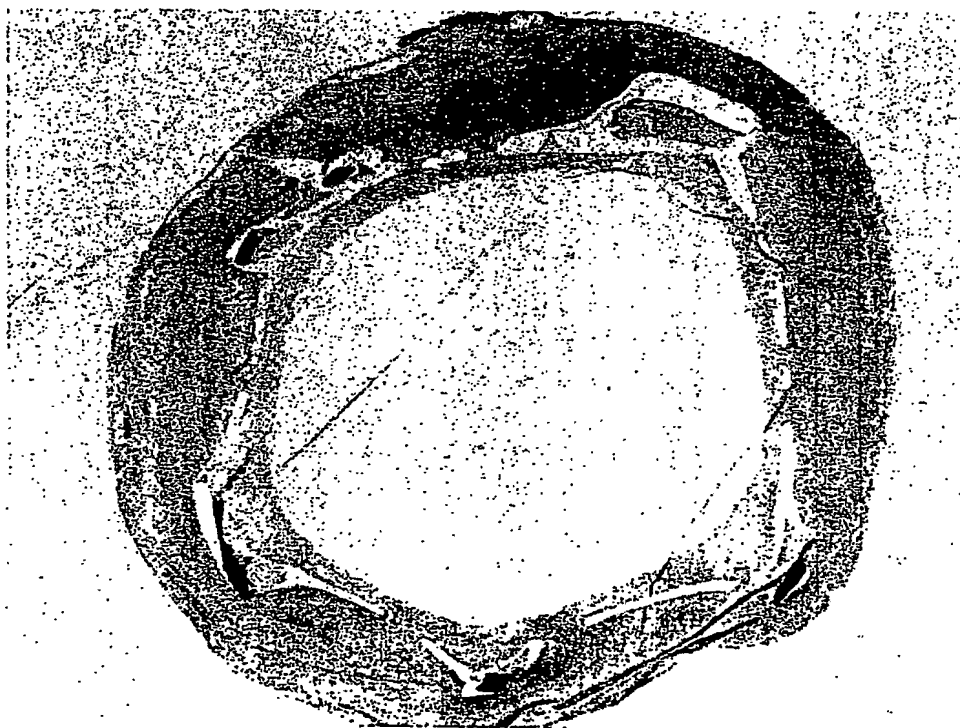
11: ステントストラット

【図11】

(a)



(a)

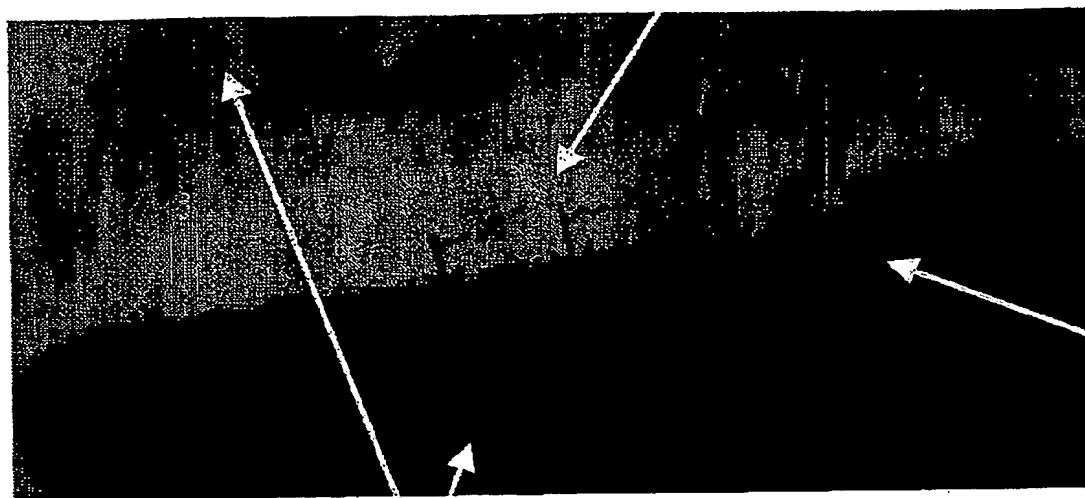


【図12】



【図 13】

ステント拡張により露出した、拡張前にステント骨格の裏側に
あってコーティングされていないポリマーフィルム



ステントストラット

コーティングされているポリマーフィルム
(コーティングされている部分は銀粉末に
由来するX線透過性の低い部分であり、
コントラストが濃く撮影されている)

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血栓の発生をより一層確実に防止すると共に、ステント本体と被覆層とのずれの問題も解消する。

【解決手段】 拡張可能な管状のステント本体と、このステント本体を被覆する柔軟なポリマー層とを有するステント。ポリマー層はステント本体の全外表面と密着してこれを覆っている。ステント本体の外周面だけでなくその全外表面を柔軟なポリマー層が密着して被覆しているため、金属アレルギー、金属による細胞の刺激、鏽の発生の問題は全くなく、しかもステントの内周面はポリマー層で覆われた平滑面であるため、血栓の発生を十分に抑制することができる。ステント拡張時のステント本体とポリマー層との位置ずれの問題もなく、拡張の前後でステント本体とポリマー層との位置関係は維持される。

【選択図】 図1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-201836
受付番号	50301234808
書類名	特許願
担当官	伊藤 雅美 2132
作成日	平成15年 9月 9日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月25日

【特許出願人】

【識別番号】 591108880

【住所又は居所】 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

【識別番号】 000005278

【住所又は居所】 東京都中央区京橋1丁目10番1号

【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】 申請人

【識別番号】 100086911

【住所又は居所】 東京都新宿区新宿2丁目5番10号 日伸ビル9

階 重野国際特許事務所

【氏名又は名称】 重野 剛

特願 2003-201836

出願人履歴情報

識別番号

[591108880]

1. 変更年月日

1991年 5月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

氏 名

国立循環器病センター総長

特願 2003-201836

出願人履歴情報

識別番号

[000005278]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋1丁目10番1号

氏 名

株式会社ブリヂストン

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.